高分子囊泡在药物释放体系的应用

曹文杰[1]，熊向源[1,2*]，龚妍春[2]，李资玲[2]，李玉萍[2]

（1 江西科技师范大学药学院，南昌 330013；2 江西科技师范大学生命科学学院，南昌 330013）

摘要 高分子囊泡作为一种新型的纳米药物载体，具有生物可降解性、稳定性、生物相容性以及可修饰的多功能化等特点。改变聚合物种类和亲水-疏水嵌段的比例，可以制备具有不同形态和膜特性的高分子囊泡。经过修饰后的高分子囊泡，可赋予其更多的功能，从而实现药物的控释和药物靶向的能力。本文对高分子囊泡的结构、组成和制备方法以及在药物释放体系的应用等方面进行了较为详细的综述，目的是了解高分子囊泡最新研究进展以及未来科学家们亟需要解决的重要问题。

关键词：高分子囊泡；药物释放体系；两亲性嵌段共聚物；控释；靶向

The Application of Polymersomes in Drug Delivery System

CAO Wen-jie[1], XIONG Xiang-yuan[1,2*], GONG Yan-chun[2], LI Zi-ling[2], LI Yu-ping[2]

(1 School of Pharmacy, Jiangxi Normal University of Science and Technology, Nanchang 330013; 2 School of Life Sciences，Jiangxi Normal University of Science and Technology，Nanchang 330013)

Abstract As a novel kind of nano-drug carrier, the polymersomes have the characteristics of biodegradability, stability, biocompatibility and modifiable multi-functionalization and so on. Polymersomes can be prepared by changing polymer type and the ratio of hydrophilic - hydrophobic block, which possess different morphological and membrane properties. After modifi**ing** polymersomes, more functions can be given to realize the ability of controlling drug release and targeting drugs. In this paper, the structure, composition, preparation methods and the ap[1]plication of drug delivery system about polymersomes have been reviewed in detail. The

---

*国家自然科学基金项目（21664007）；江西省主要学科学术和技术带头人培养计划（20153BCB22009）；江西省高等学校科技落地计划项目（KJLD13071）
曹文杰，男，1993 年生，硕士生，主要从事高分子药物载体的研究 E-mail: wenjcao@163.com
熊向源，通讯作者，女，1977 年生，博士，教授，硕士研究生导师，主要从事高分子药物载体的研究 E-mail: xyxiong@gmail.com

purpose is to know the latest research progress of polymersomes and some important problems in this field need to be solved by scientists in the future.

Key words polymersomes; drug delivery system; amphiphilic block copolymer; controlled release; target

0 前言

过去的二十年里，高分子聚集体如胶束、囊泡等，因其诸多的应用前景，受到了研究者们广泛的关注[1-5]。高分子聚集体具有多种形态，包括短棒状、层状、球状以及囊泡等，其中囊泡结构又是比较突出的。高分子囊泡因其具有亲水内核和疏水的双层壳，可以选择性地包埋亲水和疏水性药物，在药物递送体系（Drug delivery system, DDS）中有着特殊的作用[4-9]。高分子囊泡与脂质体均具有类似的双层结构，而脂质体类的药物制剂已经有不少应用于临床，比如 AmBisome®和 Doxil®以及 2012 年获得 FDA 批准的 Marqibo®[10, 11]。相比于脂质体，高分子囊泡的临界胶束浓度（Critical micelle concentration, CMC）更低，形成的囊泡结构更稳定[12-15]；其次，高分子囊泡的双层膜厚度可通过改变疏水链段的分子量来进行调节的，而脂质体却不行[2, 15-17]；最重要的是高分子囊泡表面具有更多的途径来修饰以赋予其更多的功能作用，无论是智能型还是靶向型高分子囊泡都可经修饰得到，并且高分子囊泡还能同时包埋亲水和疏水性药物对癌症协同治疗[16, 18-23]。如图 1 所示[24]，高分子囊泡与脂质体对比示意图。 Zhang 与 Eisenberg[25]在 1995 年利用两亲性嵌段共聚物聚苯乙烯-聚丙烯酸（PS-PAA）在选择性溶剂中通过自组装制备出多种形态的囊泡，表现出囊泡形态结构的复杂性、多样性以及研究潜力。基于此项工作，为理解分子自组装的原理、高分子囊泡的结构和性质以及探索其潜在的应用价值，科学家们针对两亲性嵌段共聚物进行了系统的研究[3, 26-33]。目前，利用高分子囊泡独特的核壳结构以及膜的可修饰性，制备多重刺激或多重靶向的高分子囊泡来同时包埋亲水性和疏水性药物，对肿瘤细胞的协同作用正成为癌症治疗的研究热点之一[34-44]。

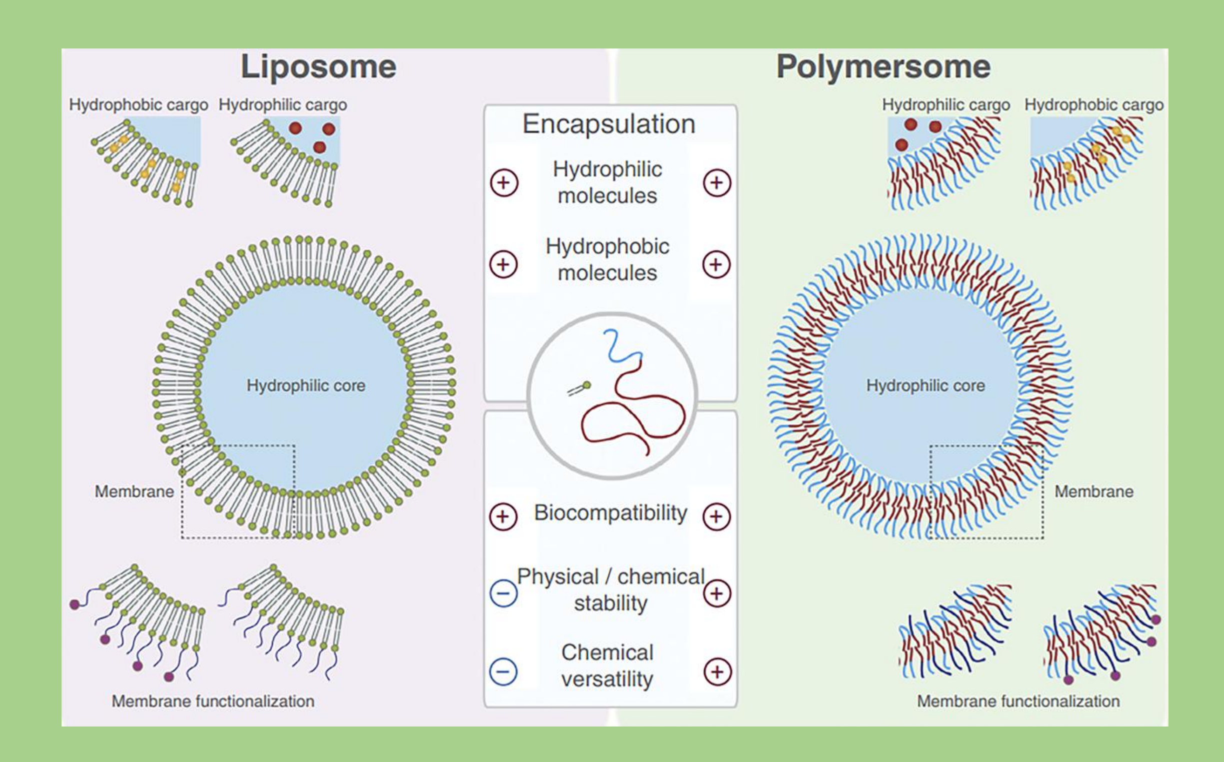


图 1　脂质体(左)与高分子囊泡(右)的示意图[24]

Fig.1 Schematic representation of liposomes (left) versus polymersomes (right)[24]

本文主要综述了高分子囊泡的结构、形成高分子囊泡的聚合物组成以及制备高分子囊泡的主要方法，并总结了高分子囊泡在药物释放领域的应用及发展状况，展望了高分子囊泡未来诱人的应用前景，提出了高分子囊泡亟需解决的问题。

1　高分子囊泡简介

1.1　定义及结构

高分子囊泡，是由高分子量的两亲性嵌段共聚物在选择性溶剂中自组装形成的一种类似于磷脂双分子层的核壳结构[3, 5, 29, 30]。高分子囊泡的双层膜是由亲水链段与疏水链段的两端形成的两层类似磷脂双分子层的薄膜，同时疏水层隔离了内部亲水的核心与外部介质的直接接触，如图 2 所示[31]，双层膜是由疏水层(红色)和疏水层内外水合的亲水冠状体(蓝色)组成。亲水的核心通常被利用来包埋亲水的分子，比如某些药物、

酶、蛋白质和多肽、DNA 和 RNA 等。疏水部位则包埋疏水的小分子药物等。通过改变疏水链段和亲水链段的比例，不仅能够制备不同性质的高分子囊泡，还能够改变其薄膜的稳定性和渗透性。

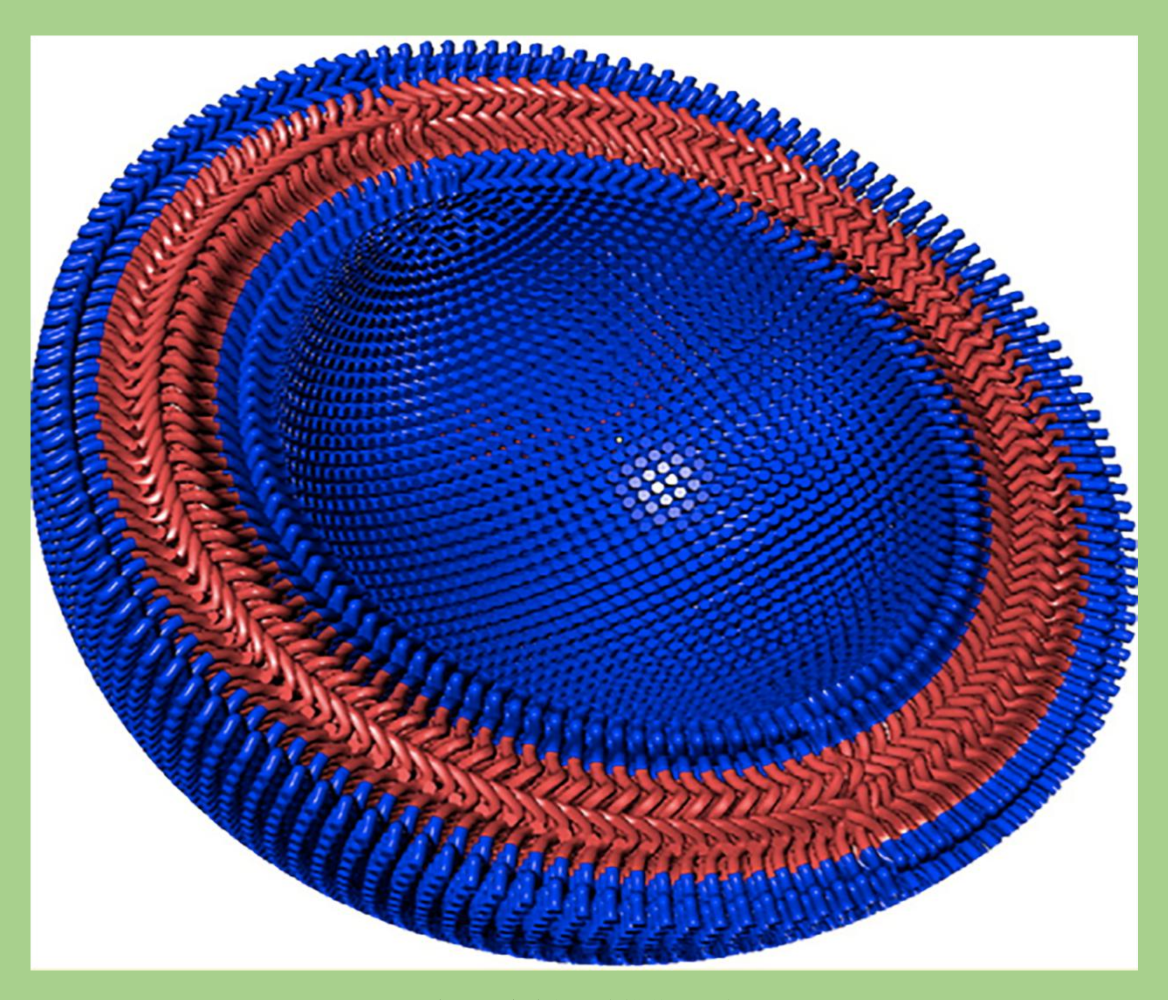


图 2 高分子囊泡的三维横截面示意图 [5]

Fig.2 Schematic illustration of a 3D cross-section of a polymersome [5]

高分子囊泡是由含有两个或多个聚合物嵌段自组装形成的。每个嵌段聚合物都是由某个特定的单体或组合单体聚合而成，无论是单一的单体或组合单体都具备独特的物化性质，利用其不同的分子重量、功能、组成和分子结构，从而进一步影响高分子囊泡的形态、性质和功能。嵌段共聚物中疏水部分包含有可生物降解的，比如聚丙交酯（PLA）[40, 45]、聚（ε-己内酯）（PCL）[46, 47]和聚（三亚甲基碳酸酯）（PTMC）[48]等以及不可生物降解的，比如聚乙烯乙酯（PEE）[15]、聚丁二烯（PBD）[32]、聚二甲基硅氧烷（PDMS）[49]和聚苯乙烯（PS）[25-28]. 亲水的部分主要有聚乙二醇（PEG）[35, 40, 46, 47, 50-52]、聚丙烯酸（PAA）[25, 53]、PGA[1,

2, 5, 23, 54-56]等，其中 PEG 因其提供了血液中蛋白质在表层吸附的抵抗力，它频繁地被用作为亲水嵌段[57, 58]。这些不同组合的疏水和亲水嵌段能够形成不同的嵌段聚合物结构，比如 AB 两嵌段，ABA 对称的三嵌段，ABC 不对称的三嵌段，ABCBA 对称的五嵌段。

1.2　制备方法

高分子囊泡通过两亲性嵌段聚合物的自组装而制备的方法有许多，其中纳米沉淀法和纳米乳化法以及薄膜水合法是使用的最为广泛和频繁的。纳米沉淀法是将药物和聚合物全部溶解在有机溶剂中，然后在机械搅拌下将有机溶剂缓慢滴加入含有表面活性剂的水中，最后经过旋蒸或透析等手段除去有机溶剂，分离纯化得到高分子囊泡[4, 48, 54, 59-61]。纳米乳化法是将药物和聚合物溶于与水不互溶的有机溶剂中，然后通过外界的能量比如超声，将有机溶剂乳化进含有表面活性剂的水相中形成小颗粒，最后通过减压旋蒸的方法除去有机溶剂分离得到纯净的高分子囊泡。且纳米乳化法包括两种类型，一种是单一乳化法，形成水包油（Oil in water, O/W）的乳液；另一种是双重乳化法，形成水包油包水（Water in oil in water, W/O/W）的乳液。其中双重乳化法经常被用来同时包埋疏水性和亲水性的药物分子协同释放，以达到最佳的治疗效果[9, 62]。薄膜水合法是在嵌段共聚物加入到有机溶剂后旋蒸形成薄膜，通过加入水进行水合作用，直到薄膜脱落的一种方法。但这种方法所形成的粒子粒径具有多分散性，离散度较大[40, 47, 48]。

基于以上几种主要的制备方法，通过控制共聚物的组成、共聚物浓度的变化、混合溶剂中水的含量、溶剂的极性以及离子或化合物添加剂等因素，能够改变嵌段共聚物自组装后的形态以及稳定性。较为经典地就是 PS-b-PAA 体系，在 DMF-水混合溶剂中，当保证 PS 链段的含量不变而改变 PAA 的链段含量的时候，研究人员发现 PS-b-PAA 能够形成球、棒、囊泡和其他胶束等不同的形态。并且在其后的系统研究中发现，改变溶剂的极性（比如把 DMF 可以换成 THF）和混合溶剂中水的含量，PS-b-PAA 嵌段共聚物也实现了在多种不同形态下的可逆转变。尤其是在混合溶剂中水含量多的情况，该嵌段共聚物的形态多为囊泡结构[26, 27]。这样，就能根据实际情况，人为地控制囊泡的大小，结构等性质，使其应用价值更为广泛。特别是将高分子囊泡作为药物载体的时候，可以根据所包埋药物的亲水疏水性质，改变疏水-亲水链段的比例，

来尽可能的提高药物的包埋率。因此，在体外制备高分子囊泡的时候，通过控制这些影响其形态和稳定性的因素，就能够实现控制囊泡的大小、均匀度等特性，从而能够更好地应用于药物释放体系。

2 高分子囊泡在药物释放体系的应用

2.1 高分子囊泡包埋药物

高分子囊泡因其特有的双层膜空心纳米球的结构，无论是亲水的还是疏水的药物分子，都能被单独或共同包埋在高分子囊泡中，在人体内递送和释放。高分子囊泡包埋药物，不仅可以改变药物在人体内分布，防止药物在不同环境下的降解，而且还能延长药物的血液循环时间，同时避免了药物在网状内皮系统的非特异性吞噬。相较于其他载体，高分子囊泡包埋药物是更加稳定，具有更好的生物可降解性和生物相容性。高分子囊泡如此多的优点使得它作为纳米药物载体，在药物释放领域得到了更加广泛的应用。

2.1.1 高分子囊泡包埋小分子药物

Dannfar[40]等人将两种药物-疏水性药物阿托伐他汀（Atorvastatin）和亲水性药物赖诺普利（Lisinopril）各自共同地包埋在两亲性三嵌段共聚物聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸（PLA-PEG-PLA）囊泡中，由于阿托伐他汀与共聚物之间的强相互作用，PLA-PEG-PLA 高分子囊泡对阿托伐他汀和赖诺普利表现出 78%和 70.8%高封装效率。同时药物体外释放行为研究结果表明，赖诺普利在高分子囊泡中表现出 3 个阶段的释放行为，阿托伐他汀表现出了 2 个阶段的释放行为。总的来说，PLA-PEG-PLA 高分子囊泡可以被认为是亲水和疏水药物载体的典型代表。

Wang[63]等人合成出具有核壳结构的两亲性共聚物甲氧基聚乙二醇-聚（乙交酯-co-丙交酯）（mPEG-PLGA），通过双重乳化的方法分别包埋亲水性药物多柔比星（Doxorubicin，DOX）和疏水性药物紫杉醇（Paclitaxel，TAX）。联合递送系统的药物释放和细胞摄取研究结果表明，两种药物均被细胞有效地吸收并同时释放。此外，在相同浓度下的 DOX 或 TAX，联合递送抗癌药物的纳米载体抑制肿瘤细胞生长的效率明显高于单独包埋某一种抗癌药物的纳米载体，这些结果都表现出了药物治疗的协同效应。同

时当包埋有两种药物的高分子囊泡中的 DOX/TAX 浓度比为 2:1 时，显示出最高的抗肿瘤活性。高分子囊泡在临床意义上具有重要的潜在价值，可以联合递送多种不同性质的抗肿瘤药物。相比于单一化疗药物在抗肿瘤治疗中使用，两种或更多的治疗药物组合共同递送和释放的策略可能是更有效的的一种治疗手段。

2.1.2 高分子囊泡包埋蛋白质

蛋白质药物是当前最有效的生物疗法之一，在癌症治疗中显示出巨大的潜力。相比于化疗药物分子，蛋白质药物具有生物活性高，选择性高和对正常细胞毒性低的优点。但是蛋白质药物的直接使用导致其快速降解和消除从而降低了治疗效果，而且直接使用的蛋白质药物生物利用度低，对细胞的渗透性低，还可能对人体造成一定的免疫反应。为了提高蛋白质药物在癌症治疗中的应用潜力，不同的纳米载体包括脂质体、囊泡等已在体外设计和研究。特别是高分子囊泡，作为蛋白质药物的载体，恰好克服了蛋白质药物直接使用的缺点，通过把蛋白质药物递送到人体内或病变部位释放，以达到最佳的治疗效果。

我们可以组在 2013 年由 Xiong[45]等人设计合成了一种利用五嵌段聚合物自组装而成的高分子囊泡聚乳酸-普朗尼克 P85-聚乳酸（PLA-P85-PLA）,作为胰岛素的载体。如图 3(a)、(b)、(c)所示，分别是高分子囊泡的分子式、微观结构图以及电镜图（Transmission electron microscope，TEM）。体外释放实验观察到几乎所有的胰岛素在 7.5 h 后完全释放；体内实验表明，通过向糖尿病小鼠口服给药（200 IU/kg），2.5 h 后小鼠体内的血糖浓度达到最低值，只有最初血药浓度的 15%，而在 10.5 h 后升至 31%，并稳定在这个浓度上大约 14 h。这些结果证明了 PLA-P85-PLA 在口服胰岛素的应用上是具有前景的，因为它们可以通过控释胰岛素的释放来持续增强降糖效果。

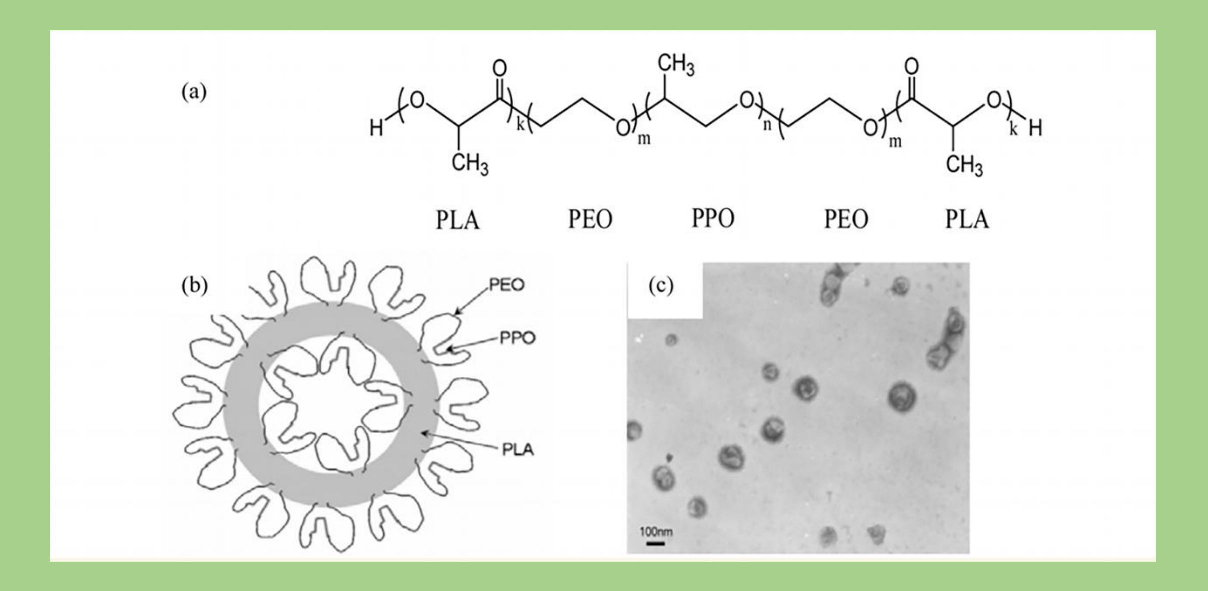


图 3 (a)分子式；(b)可能的微观结构图；(c)透射电镜图[45]

Fig.3 (a) Molecular formula；(b) Possible schematic microstructure；(c) TEM micrograph [45]

Sun[64]等人报道了基于聚乙二醇-聚丙烯酸-聚（2-（二乙氨基）乙基甲基丙烯酸酯）（PEG-PAA-PDEA）三嵌段共聚物具有还原反应和 pH 敏感的高分子囊泡，用于蛋白质在细胞内高效的传递以便有效诱导癌细凋亡。这些高分子囊泡可以有效地包埋蛋白质如牛血清白蛋白（Bovine serum albumin, BSA）和细胞色素 C（CC） 。体外释放研究表明，在细胞内模拟还原环境下，蛋白质释放速度迅速并且近乎定量的释放。共聚焦显微镜观察结果显示，双敏感的高分子囊泡可以在 6 小时内有效的将荧光素异硫氰酸酯- CC 递送到人乳腺癌细胞 MCF-7 中释放出来。最值得注意的是，细胞毒性实验表明，包埋有 CC 的双敏感高分子囊泡有效的诱导了癌细胞的凋亡，当 CC 剂量为 160 μg/mL 时，MCF-7、HeLa 和 293T 细胞分别观察到了 11.3%、8.1%和 52.7%的细胞存活率。相比之下，未包埋的 CC 在其他条件相同时并没有导致细胞死亡。

2.1.3 高分子囊泡包埋基因

目前常见的基因载体主要分为病毒基因载体和非病毒基因载体，其中病毒基因载体尽管基因表达效率很高，但其存在着毒性和免疫排斥的根本问题。相比于病毒基因载体，非病毒基因载体尤其以可生物降解的阳离子聚合物囊泡为代表的基因载体，具有毒性低、免疫排斥小、生物相容性高、稳定性好和封装率高的优点，它们因此受到了研究者们越来越广泛的关注。研究表明，药物和基因的协同作用能够更好地治疗

癌症，这种方法的治疗效果在单个患者身上已得到提高。除了有潜力成为最佳的治疗方法外，达到这种协同作用的效果还意味着可以减少抗癌药物的剂量，降低抗癌药物对人体正常细胞的毒性。

Laskar[36]等人利用 N,N-（二甲基氨基）乙酯（DMAEM）和 mPEG 的不同摩尔比设计合成了 3 种亲水性阳离子共聚物，并使用各种表征手段观察到高分子囊泡结构-mPEG 链段构成了高分子囊泡的双层膜，朝向水的 DMAEM 的一面构成了带正电的表面。这些高分子囊泡在酸性环境中会释放出包埋的基因和药物分子，最终聚合物会由囊泡结构转化成为聚合物胶束。研究结果表明，所有这些带正电表面的具有生物相容性的高分子囊泡作为基因转染的非病毒载体在 pH=7 时是最有利于基因转染的。

2.2　智能型高分子囊泡

具有刺激敏感的高分子囊泡作为智能药物释放系统，已经被科学家们广泛研究。智能型高分子囊泡不仅具有普通高分子囊泡所有的优点，还能通过多种刺激智能地实现药物的可控释放。高分子囊泡经过适当的修饰后可以对外界刺激如 pH[35, 47]、温度[42, 65]、氧化还原反应[35, 60]、光[9]、磁场[48]、电场[66]、糖分子[67]、超声[68]等产生响应。其中，通过改变 pH 和温度是非常重要的药物递送和释放策略。包埋治疗性药物的高分子囊泡在这些刺激条件下，可以将药物控释，延长药物在血液的循环时间，提高药物的治疗效率，并且降低了药物的毒副作用。

2.2.1　pH 敏感型高分子囊泡

目前智能型高分子囊泡研究最多的就是 pH 敏感型高分子囊泡，在其表面会有带酸性或碱性的基团如 –COOH、–SO_3H 、–NH_2 等。这些基团对 pH 变化是敏感的，当它们质子化后就能直接引起亲水链段成分的改变，从而导致亲水链段的翻转或与疏水链段重新排列成膜。这样的变化有利于包埋有药物的 pH 敏感型高分子囊泡将药物递送到人体特定环境的细胞中在 pH 影响下可控的释放出来。

Laskar[35]等人利用聚（2-羟乙基甲基丙烯酸酯-3,3-二硫代二丙酸酯）（HEMA-DTDPA）与 mPEG 不同的比例设计合成了聚合物 poly[(HEMA-DTDPA)x-co-(mPEG)y]，其中 mPEG 是带有自由阴离子的亲水的共聚物。研究者们通过荧光光谱、光散射、电子和光学显微镜等手段观测到带负电荷的高分子囊泡在 pH 为 7

的水溶液中的自组装行为。接着包埋了对 pH 敏感的钙黄绿素（Cal），在不同的 pH 环境中，研究者们通过荧光强度观察到了染料分子在带有负电荷的高分子囊泡中的释放行为，随着 pH 数值变小，荧光强度也减弱，说明在强酸性环境中，绝大部分 Cal 都释放了出来。

Kang[47]等人巧妙地在不使用任何有机溶剂的情况下使带有羧基的聚乙二醇-聚（ε-己内酯）（PEG-PCL）和带有羟基且对 pH 敏感的 PAE 酯合，合成的聚合物 PAE-g-PCL-PEG 是具有生物可降解性和低细胞毒性的。同时在包埋 DOX·HCL 的过程中也不使用任何有机溶剂，使得整个研究中的生物问题最小化。研究者们通过 TEM 等手段观察发现聚合物自组装形成的高分子囊泡在 pH 约为 7.4 维持着形态结构不变，但当 pH 小于或等于 6.8 时，高分子囊泡会溶解，这说明合成的共聚物是对 pH 敏感的。如图 4 所示，表示 pH 能够触发高分子囊泡在单聚体和囊泡之间的转化。体外释放实验和共聚焦激光扫描显微镜（Confocal laser scanning microscope, CLSM）观察结果表明了包埋有盐酸阿霉素（Doxorubicin hydrochloride, DOX·HCL）的高分子囊泡在 pH 值由 7.4 变成 6.4 时，PAE 上叔胺的质子化会使 DOX 迅速释放出来，继而能够增强 MCF-7 细胞对 DOX 的摄取。由 pH 变化而引起药物从高分子囊泡中迅速释放，可能会增加靶向抗肿瘤药物在肿瘤位置的累积，同时也增强了治疗效果。所以说 pH 敏感性高分子囊泡有广泛的临床应用潜力。

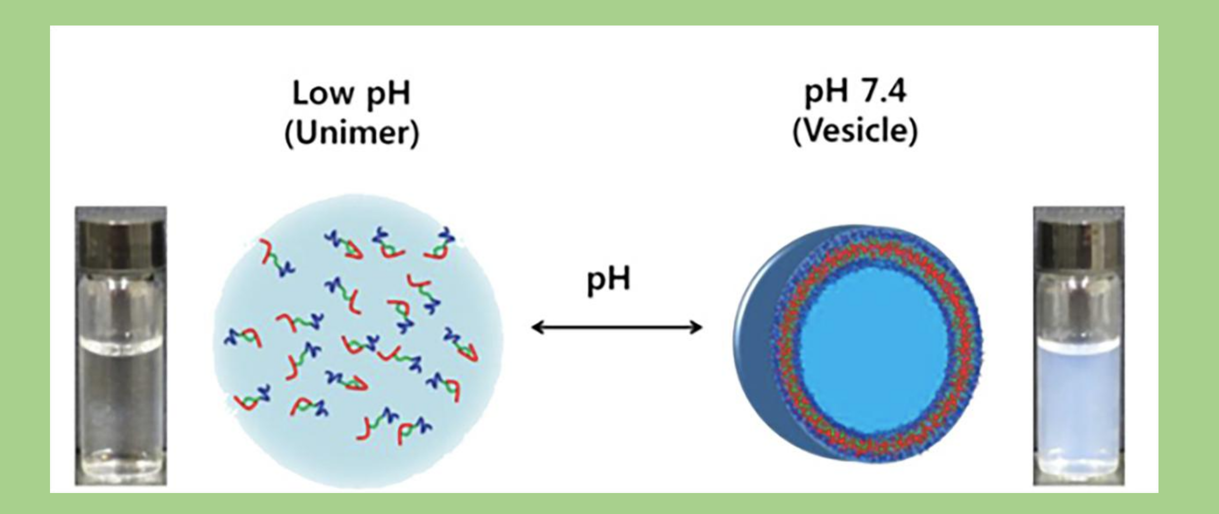


图 4　pH 触发高分子囊泡的转化[47]

Fig. 4　pH-triggered transformation of polymersomes[47]

2.2.2 温度敏感型高分子囊泡

温度敏感性高分子囊泡能随环境温度变化而发生相应的相变或体积变化，绝大多数的温敏性药物释放体系都是依赖于温敏型聚合物的。温敏性聚合物的水溶性与温度有很大的关系，一旦达到聚合物的最低临界溶解温度（LCST）或最高临界溶解温度（UCST），聚合物的水溶性就会发生变化。温敏性高分子囊泡就可以利用不同环境的温度差别特别是癌组织和其他正常组织的温度差异，实现抗癌药物的定点释放，提高药物的治疗效果，降低了细胞毒性。

Kashyap[65]等人首次报道了一种可以原位形态转换的温敏性高分子囊泡用于递送药物到具有温度的的癌组织中，这种高分子囊泡是由乙二醇作为亲水部分，3-十五苯酚作为疏水部分。形态研究的实验结构证实这种温敏型高分子囊泡在 pH 为 7.4 的水中可以实现多次可逆的核壳结构与短棒状结构的转换，这归因于最低临界溶解温度（LCST）。当温度在 LCST 上下变动时，温敏型高分子囊泡在癌组织中会发生形态的转换，如图 5 所示。同时，在包埋抗癌药物如阿霉素（DOX）和喜树碱（CRT）后，其核壳结构形态是没有改变的。体外释放实验研究结果表明，包埋有 DOX 的温敏性高分子囊泡表现出了有选择性的释放行为，相比于正常组织（温度为 37 ℃），有超过 90%的 DOX 在癌组织中（温度为 40-43 ℃）。这更加说明了该高分子囊泡对温度的依赖性，同时为实现药物在癌组织的特殊定点释放提供了可能和思路。

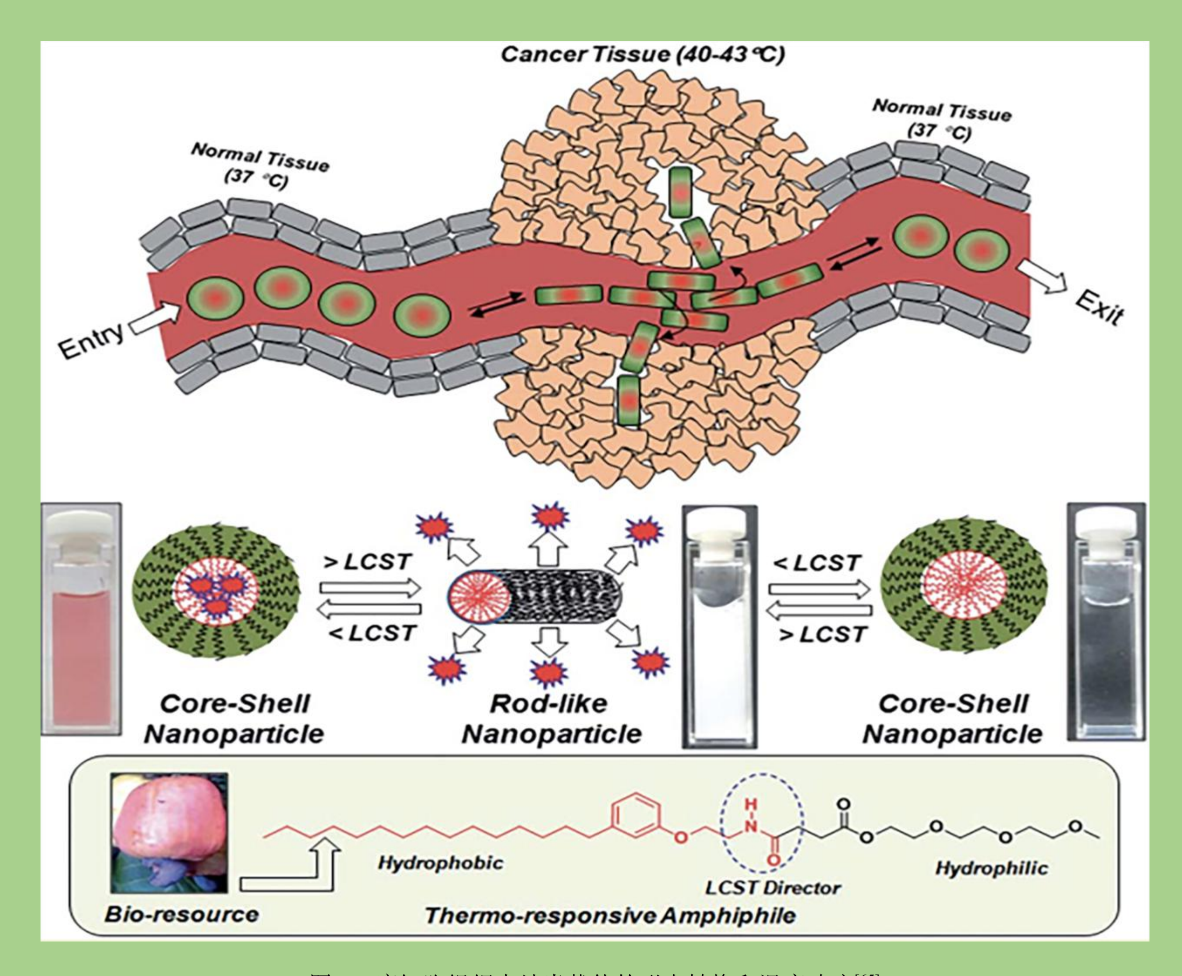


图 5　癌细胞组织中纳米载体的形态转换和温度响应[65]

Fig. 5　Shape transformable and thermo-responsive nano-scaffolds in a cancer tissue[65]

2.2.3　其他外部刺激敏感型高分子囊泡

在过去的十多年里，研究者们对多种外部刺激比如光、氧化还原电势、电场、磁场、超声、糖分子等敏感的高分子囊泡开展了广泛地研究，并已成功制备。Oliveira[48]等人利用高分子囊泡聚（碳酸三亚甲基酯）- b - 聚（L-谷氨酸）（PTMC-b-PGA）包埋 6%DOX 和 30%超顺磁性氧化铁（γ-Fe_2O_3）,通过施加一个高频交流磁场，实现控制药物释放时间和位置的目的。研究结果表明，相较于没有磁场影响的高分子囊泡，包埋有 DOX 的磁敏感的高分子囊泡释放 DOX 后增加了 18%的细胞毒性，空白试验也证实了细胞毒性地增加仅仅是因为 DOX 的影响而不是磁场的致热效应引起的。Lee[69]等人利用一种含有紫外光（UV）和 pH 双敏感基团的聚（β-氨基酯）（PBAEs）,与 PEG-PLA 按比例合成两亲性共聚物来包埋治疗性药物。正因为每

个重复的单体 PBAE 上都有感光基团存在，包埋有抗癌药物的高分子囊泡仅在低强度的 UV（10 mW·cm^{-2}）下就能迅速释放出药物，而且在 UV 和酸性环境的双重影响下，药物更能够大幅度地突释出来。

2.3　靶向高分子囊泡

虽然高分子囊泡相较于脂质体是更加稳定的，但它们都具有较低的包埋率和较慢的释放率的缺点，再经过血液循环降解消除后，真正能发挥作用的药物含量是很少的，不能满足临床使用的条件，因此对高分子囊泡的修饰改良迫在眉睫。具有生物活性的配体修饰的高分子囊泡能够递送抗癌药物到达癌细胞中具有相应特定受体的特定的位置，这种方式不仅可以提高治疗效果，还能降低细胞毒性，最小化药物对人体潜在的副作用。如图 6 所示，表示了包埋有亲水或疏水药物表面功能化的靶向高分子囊泡。

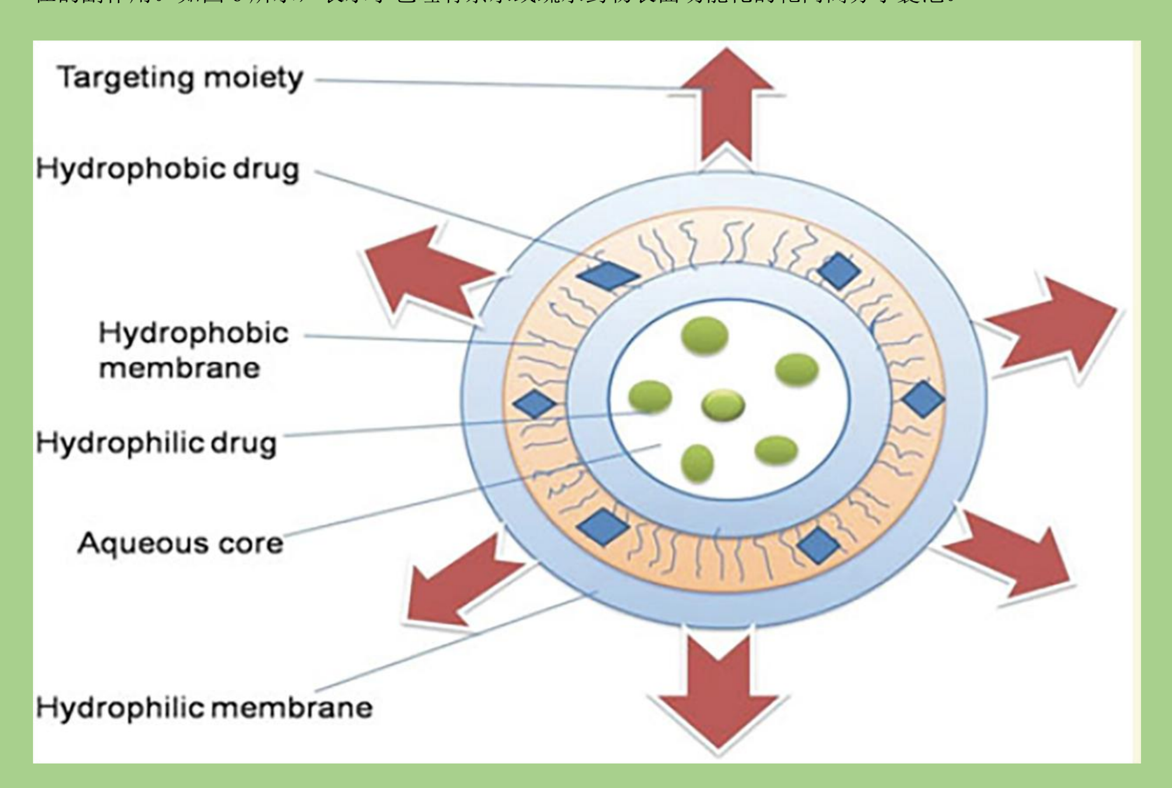


图 6　包埋有亲水或疏水药物表面功能化的靶向高分子囊泡[4]

Fig. 6　Surface functionalised polymersome loaded with hydrophobic and hydrophilic drugs[4]

像叶酸[21, 22, 34, 70, 71]、生物素[7, 20, 72-74]、前列腺特异性膜抗原（PSMA）[73, 75]、RGD 多肽[76]、转铁蛋白[37]等均可以作为高分子囊泡表面修饰的部分与高分子囊泡结合在一起实现药物的靶向治疗。绝大部分高分子

囊泡膜表面的修饰成分都能够在癌细胞膜表面找到相对应的受体，也就是靶向载药的高分子囊泡与癌细胞是以配体-受体的结合方式进行特异性识别，达到靶向治疗的目的。拿叶酸来说，叶酸修饰的载药高分子囊泡会主动识别细胞膜上叶酸受体过度表达的癌细胞，并与之结合，靶向的载药分子囊泡通过胞吞作用被癌细胞摄取进入细胞，载药高分子囊泡在癌细胞内释放药物，从而使癌细胞致死，并避免了对正常细胞的毒副作用，达到了最佳的治疗效果。Zhu[34]等人设计合成了叶酸修饰的 FA-PEG_{8000}-PCL_{8000} 两亲性三嵌段共聚物，来协同包埋了 PTX 和 DOX 两种药物。叶酸靶向的载药高分子囊泡通过对叶酸受体过度表达的 BEL-7404 细胞主动识别，并大量被摄取进入细胞中。通过体外细胞毒性实验和荧光实验结果表明，叶酸靶向的载药高分子囊泡相比于非靶向的载药高分子囊泡，治疗效果是更好的。总的来说，绝大部分癌细胞膜表面都有许多特异性的受体，当我们在高分子囊泡表面修饰相应的配体之后，就能实现配体-受体的特异性结合，达到靶向治疗癌细胞的目的，从而减少了药物对正常细胞的毒副作用。当然，随着科学的进步，不仅仅是单一的配体-受体的靶向高分子囊泡得到了广泛的应用。近年来，双靶向或多重靶向对癌细胞的协同作用也取得了很大的研究进展，这为实现精确治疗提供了更大的可能。高分子囊泡在药物释放体系中的应用情况总结在表 1 中。

表 1　高分子囊泡在药物释放体系中的应用

Table 1　The application of polymersomes in drug delivery system

Block numbers	Polymersomes	Function	Loaded-cargoes	Formation
Diblock	mPEG-PLGA	Normal	Dox; Tax	Nanoemulsion[63]
	FA-PEG-PCL	Targeted	DOX; PTX	Thin-film hydration[34]
	PTMA-PGA	Smart	DOX; γ-Fe_2O_3	Nanoprecipitation[48]
	PDP-TEG	Smart	DOX; CRT	Nanoprecipitation[65]

	PDMAEM-mPEG	Normal	pDNA	Nanoprecipitation[36]
	PS-β-CD/PEO-Fc	Smart	Rhodamine B	Not reported[66]
	PEG_{45}-b-P(Asp-co-AspGA)； PEG_{114}-b-P(Asp-co-AspPBA)	Smart	Vancomycin	Nanoprecipitation[67]
	PLA-PEG-PLA	Normal	Atorvastatin; Lisinopril	Nanoemulsion[40]
	PAE-g-PCL-PEG	Smart	DOX・HCL	Nanoprecipitation[47]
	PBAE-PEG-PLA	Smart	Nile red	Nanoprecipitation[69]
Triblock	PEG-PAA(SH)-PDEA	Normal	BSA; CC	Nanoprecipitation[64]
	PEO-b-P(DEA-stat-TMA)	Smart	DOX・HCL	Nanoprecipitation[68]
	Acupa-PEG-PTMBPEC-PSAC	Targeted	granzyme B	Nanoprecipitation[38]
	Poly[(HEMA-DTDPA)-mPEG	Smart	Cal	Thin-film hydration[35]
Pentablock	PLA-PEO-PPO-PEO-PLA	Normal	Insulin	Nanoprecipitation[45]

3 结语与展望

高分子囊泡作为治疗性药物的载体，不仅具备材料的各种优越性比如生物可降解性、生物相容性、可修饰性、材料多样性以及良好的稳定性等特点，还可以同时包埋亲水性和疏水性药物分子以及其他易被破坏的蛋白和基因药物，达到药物协同作用的目的。不同的聚合物种类和不同的亲水疏水嵌段比例都可以改变高分子囊泡的形态、膜的流动性和渗透性以及其他物化性质，从而能够改变药物的释放特性以及药物的

血液循还时间。智能型高分子囊泡可以实现药物的控释，并且可以延长药物血液循环时间、提高生物利用度、降低药物的毒副作用。靶向高分子囊泡不仅可以实现药物的定点递送，还能很大程度地降低毒副作用，提高治疗效果。无论是对刺激敏感的高分子囊泡还是靶向高分子囊泡，都可以实现多重刺激或多重靶向的协同作用，靶向智能型高分子囊泡作为药物释放系统（DDS）拥有巨大的研究潜力。

当然，这些功能化都是基于高分子囊泡双层膜的可修饰性以及其他的特性。尽管对于高分子囊泡形态结构特别是双层膜的研究取得了重大的进展，但双层膜的复杂性远远没有被研究透彻，还有待进一步的探究；同时载药高分子囊泡无论是在体内的递送还是在细胞内的摄取和释放机制也还不是很清楚。解决这些问题为进一步提高针对癌症的精准治疗提供了可能，这也是未来科学家们的重要任务。

4　参考文献

[1] Zhu Y, Yang B, Chen S, et al. Polymer vesicles: Mechanism, preparation, application, and responsive behavior . Progress in Polymer Science, 2017, 64: 1-22.

[2] Palivan C G, Goers R, Najer A, et al. Bioinspired polymer vesicles and membranes for biological and medical applications . Chemical Society Reviews, 2016, 45(2): 377-411.

[3] Che H, van Hest J C M. Stimuli-responsive polymersomes and nanoreactors . Journal of Materials Chemistry B, 2016, 4(27): 4632-4647.

[4] Krishnamoorthy B, Karanam V, Chellan V R, et al. Polymersomes as an effective drug delivery system for glioma--a review . Journal of Drug Targeting, 2014, 22(6): 469-477.

[5] Lee J S, Feijen J. Polymersomes for drug delivery: design, formation and characterization . Journal of Control Release, 2012, 161(2): 473-483.

[6] Martin C, Aibani N, Callan J F, et al. Recent advances in amphiphilic polymers for simultaneous delivery of hydrophobic and hydrophilic drugs . Therapeutic Delivery, 2016, 7(1): 15-31.

[7] Muller L K, Landfester K. Natural liposomes and synthetic polymeric structures for biomedical applications

. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 468(3): 411-418.

[8] Massignani M, Lomas H, Battaglia G. Polymersomes: A Synthetic Biological Approach to Encapsulation and Delivery . Advances in Polymer Science, 2010, 229: 115-154.

[9] Gerasimov O V, Marquita J A B, Qualls M M, et al. Cytosolic drug delivery using pH- and light-sensitive liposomes . Advanced Drug Delivery Review, 1999, (38): 317-338.

[10] Allen T M, Cullis P R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications . Advanced Drug Delivery Reviews, 2013, 65(1): 36-48.

[11] Peer D, Karp J M, Hong S. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy . Nature Nanotechnology, 2007, 2: 751-760.

[12] Kim Y J, Kim B, Hyun D C. Photocrosslinkable Poly(ε-caprolactone)-b-Hyperbranched Polyglycerol (PCL b-hbPG) with Improved Biocompatibility and Stability for Drug Delivery . Macromolecular Chemistry and Physics, 2015, 216(11): 1161-1170.

[13] Alibolandi M, Ramezani M, Abnous K, et al. Comparative evaluation of polymersome versus micelle structures as vehicles for the controlled release of drugs . Journal of Nanoparticle Research, 2015, 17:76-92.

[14] Pippa N, Merkouraki M, Pispas S, et al. DPPC:MPOx chimeric advanced Drug Delivery nano Systems (chi aDDnSs): physicochemical and structural characterization, stability and drug release studies . Internationa Journal of Pharmaceutics, 2013, 450(1-2): 1-10.

[15] Bermudez H, Brannan A K, Hammer D A, et al. Molecular Weight Dependence of Polymersome Membrane Structure, Elasticity, and Stability . Macromolecules, 2002, 35: 8203-8208.

[16] Qin J, Liu Q, Zhang J, et al. Rationally Separating the Corona and Membrane Functions of Polymer Vesicles for Enhanced T(2) MRI and Drug Delivery . ACS Applied Materials

Interfaces, 2015, 7(25): 14043-14052.

[17] Wuytens P, Parakhonskiy B, Yashchenok A, et al. Pharmacological aspects of release from microcapsules from polymeric multilayers to lipid membranes . Current Opinion in Pharmacology, 2014, 18:129-140.

[18] Craciun I, Belluati A, Cornelia G, Meie W. Expanding the potential of MRI contrast agents through multifunctional polymeric nanocarriers . Nanomedicine, 2017, 12(7):811-817.

[19] Yewle J, Wattamwar P, Tao Z, et al. Progressive Saturation Improves the Encapsulation of Functional Proteins in Nanoscale Polymer Vesicles . Pharmaceutical Research, 2016, 33(3): 573-589.

[20] Iyisan B, Kluge J, Formanek P, et al. Multifunctional and Dual-Responsive Polymersomes as Robust Nanocontainers: Design, Formation by Sequential Post-Conjugations, and pH-Controlled Drug Release . Chemistry of Materials, 2016, 28(5): 1513-1525.

[21] Nahire R, Haldar M K, Paul S, et al. Multifunctional polymersomes for cytosolic delivery of gemcitabine and doxorubicin to cancer cells . Biomaterials, 2014, 35(24): 6482-6497.

[22] Chiang W H, Huang W C, Chang C W, et al. Functionalized polymersomes with outlayered polyelectrolyte gels for potential tumor-targeted delivery of multimodal therapies and MR imaging . Journal of Control Release, 2013, 168(3): 280-288.

[23] Du J, O'Reilly R K. Advances and challenges in smart and functional polymer vesicles . Soft Matter, 2009, 5(19): 3544-3561.

[24] Messager L, Gaitzsch J, Chierico L, et al. Novel aspects of encapsulation and delivery using polymersomes . Current Opinion in Pharmacology, 2014, 18: 104-111.

[25] Zhang L F, Eisenberg A. MultipleMorphologiesof"Crew-Cut" Aggregates of Polystyrene-b-poly(acrylicacid) Block Copolymers . Science, 1995, 268: 1728-1731.

[26] Kui Y, Eisenberg A. Multiple Morphologies in Aqueous Solutions of Aggregates of Polystyrene-block poly(ethylene oxide) Diblock Copolymers . Macromolecules, 1996, 29: 6359-6361.

[27] Zhang L F, Eisenberg L. Multiple Morphologies and Characteristics of "Crew-Cut" Micelle-like Aggregates of Polystyrene-b-poly(acrylic acid) Diblock Copolymers in Aqueous Solutions . Journal of the American Chemical Society, 1996, 118(13): 3168-3181.

[28] Zhang L F, Bartels C, Yu Y S, et al. Mesosized Crystal-like Structure of Hexagonally Packed Hollow Hoops by Solution Self-Assembly of Diblock Copolymers . Physical Review Letters, 1997, 79(25): 5034-5037.

[29] Yu Y S, Zhang L F, Eisenberg L. Morphogenic Effect of Solvent on Crew-Cut Aggregates of Apmphiphilic Diblock Copolymers . Macromolecules 1998, (31): 1144-1154.

[30] Shen H W, Eisenberg A. Block Length Dependence of Morphological Phase Diagrams of the Ternary System of PS-b-PAA/Dioxane/H2O . Macromolecules, 2000, (33): 2561-2572.

[31] Discher D E, Eisenberg A. Polymer vesicles . Science, 2002, 297(5583): 967-73.

[32] Li S L, Byme B, Welsh J E, Palmer A F.Self-Assembled Poly(butadiene)-b-poly(ethylene oxide) Polymersomes as Paclitaxel Carriers . Biotechnology Progress, 2007, 23: 278−285.

[33] Mai Y, Eisenberg A. Self-assembly of block copolymers . Chemical Society Reviews, 2012, 41(18): 5969-5985.

[34] Zhu D, Wu S, Hu C, et al. Folate-targeted polymersomes loaded with both paclitaxel and doxorubicin for the combination chemotherapy of hepatocellular carcinoma . Acta Biomaterialia, 2017, 58: 399-412.

[35] Laskar P, Dey J. Ghosh S K, Spontaneously formed redox- and pH-sensitive polymersomes by mPEG based cytocompatible random copolymers . Journal of Colloid Interface Science, 2017, 50: 122-133.

[36] Laskar P, Dey J, Banik P, et al. In Vitro Drug and Gene Delivery Using Random Cationic Copolymers Forming Stable and pH-Sensitive Polymersomes . Macromolecular Bioscience, 2017, 17(4): 1-14.

[37] Sanchez-Purra M, Ramos V, Petrenko V A, et al. Double-targeted polymersomes and liposomes for multiple barrier crossing . International Journal of Pharmaceutics, 2016, 511(2): 946-956.

[38] Li X, Yang W, Zou Y, et al. Efficacious delivery of protein drugs to prostate cancer cells by PSMA-targeted pH-responsive chimaeric polymersomes . Journal of Control Release, 2015, 220: 704-714.

[39] Meng F H, Zhong Y N, Cheng R, et al. pH-sensitive polymeric nanoparticles for tumor-targeting Doxoubicin delivery: concept and recent advances . Nanomedicine, 2014, 9(3): 487-499.

[40] Danafar H, Rostamizadeh K, Davaran S, et al. PLA-PEG-PLA copolymer-based polymersomes as nanocarriers for delivery of hydrophilic and hydrophobic drugs: preparation and evaluation with atorvastatin and lisinopril . Drug Development and Industrial Pharmacy, 2014, 40(10): 1411-1420.

[41] Chen C Y, Wang H L. Dual thermo- and pH-responsive zwitterionic sulfobataine copolymers for oral delivery system . Macromolecular Rapid Communications, 2014, 35(17): 1534-1540.

[42] Li G, Guo L, Wen Q, et al. Thermo- and pH-sensitive ionic-crosslinked hollow spheres from chitosan-based graft copolymer for 5-fluorouracil release. International Journal of Biological Macromolecules, 2013, 55:69-74.

[43] He C, Zhuang X, Tang Z, et al. Stimuli-sensitive synthetic polypeptide-based materials for drug and gene delivery . Advanced Healthcare Materials, 2012, 1(1): 48-78.

[44] Wang Y, Gao S, Ye W-H, et al. Co-delivery of drugs and DNA from cationic core–shell nanoparticles self assembled from a biodegradable copolymer . Nature Materials, 2006, 5(10): 791-796.

[45] Xiong X Y, Li Q H, Li Y P, et al. Pluronic P85/poly(lactic acid) vesicles as novel carrier for oral insulin delivery . Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2013, 111: 282-288.

[46] Chu B, Zhang L, Qu Y, et al. Synthesis, characterization and drug loading property of Monomethoxy Poly(ethylene glycol)-Poly(epsilon-caprolactone)-Poly(D,L-lactide) (MPEG-PCLA) copolymers .

Scientific Reports, 2016, 6: 34069.

[47] Kang S W, Li Y, Park J H, et al. pH-triggered unimer/vesicle-transformable and biodegradable polymersomes based on PEG-b-PCL–grafted poly(β-amino ester) for anti-cancer drug delivery . Polymer, 2013, 54(1): 102-110.

[48] Oliveira H, Perez-Andres E, Thevenot J, et al. Magnetic field triggered drug release from polymersomes for cancer therapeutics . Journal of Control Release, 2013, 169(3): 165-170.

[49] Car A, Baumann P, Duskey J T, et al. pH-responsive PDMS-b-PDMAEMA micelles for intracellular anticancer drug delivery . Biomacromolecules, 2014, 15(9): 3235-3245.

[50] Photos P J, Bacakova L, Discher B, et al. Polymer vesicles in vivo: correlations with PEG molecular weight . Journal of Controlled Release, 2003, 90: 323–334.

[51] Lin T, Fang Q, Peng D, et al. PEGylated non-ionic surfactant vesicles as drug delivery systems for Gambogenic acid . Drug Delivery, 2013, 20(7): 277-284.

[52] Yassin M A, Appelhans D, Wiedemuth R, et al. Overcoming concealment effects of targeting moieties in the PEG corona: controlled permeable polymersomes decorated with folate-antennae for selective targeting of tumor cells . Small, 2015, 11(13): 1580-1591.

[53] Liu F T, Eisenberg A. Preparation and pH Triggered Inversion of Vesicles from Poly(acrylic Acid)-block Polystyrene-block-Poly(4-vinyl Pyridine) . Journal of the American Chemical Society, 2003, 125: 15059-15064.

[54] Bollhorst T, Rezwan K, Maas M. Colloidal capsules: nano- and microcapsules with colloidal particle shells . Chemical Society Reviews, 2017, 46(8): 2091-2126.

[55] Thambi T, Park J H, Lee D S. Stimuli-responsive polymersomes for cancer therapy . Biomaterial Science, 2016, 4(1): 55-69.

[56] Brinkhuis R P, Rutjes F P J T, van Hest J C M. Polymeric vesicles in biomedical applications . Polymer Chemistry, 2011, 2: 1449–1462.

[57] Gref R, Lu M, Quellec P, et al. 'Stealth' corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol (PEG): influences of the corona (PEG chain length and surface density) and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption . Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2000, 18: 301-313.

[58] Kim P, Kim D H, Kim B, et al. Fabrication of nanostructures of polyethylene glycol for applications to protein adsorption and cell adhesion . Nanotechnology, 2005, 16(10): 2420-2426.

[59] Jia L, Cui D, Bignon J, et al. Reduction-responsive cholesterol-based block copolymer vesicles for drug delivery . Biomacromolecules, 2014, 15(6): 2206-2217.

[60] Kumar A, Lale S V, Aji Alex M R, et al. Folic acid and trastuzumab conjugated redox responsive random multiblock copolymeric nanocarriers for breast cancer therapy: In-vitro and in-vivo studies . Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, 149: 369-378.

[61] Liu Q, Song L, Chen S, et al. A superparamagnetic polymersome with extremely high T2 relaxivity for MRI and cancer-targeted drug delivery . Biomaterials, 2017, 11: 423-433.

[62] Zhu J, Xu X, Hu M, et al. Co-Encapsulation of Combretastatin-A4 Phosphate and Doxorubicin in Polymersomes for Synergistic Therapy of Nasopharyngeal Epidermal Carcinoma . Journal of Biomedical Nanotechnology, 2015, 11(6): 997-1006.

[63] Wang H, Zhao Y, Wu Y, et al. Enhanced anti-tumor efficacy by co-delivery of doxorubicin and paclitaxel with amphiphilic methoxy PEG-PLGA copolymer nanoparticles Biomaterials, 2011, 32(32): 8281-8290.

[64] Sun H, Meng F, Cheng R, et al. Reduction and pH dual-bioresponsive crosslinked polymersomes for efficient intracellular delivery of proteins and potent induction of cancer cell apoptosis . Acta Biomaterials, 2014, 10(5): 2159-2168.

[65] Kashyap S, Jayakannan M. Thermo-responsive and shape transformable amphiphilic scaffolds for loading and delivering anticancer drugs . Journal of Materials Chemistry B, 2014, 2: 4142-4152.

[66] Yan Q, Yuan J Y, Cai Z N, et al. Voltage-Responsive Vesicles Based on Orthogonal Assembly of Two Homopolymers . Journal of the American Chemical Society, 2010, 132: 9268–9270.

[67] Yang H, Zhang C, Li C, et al. Glucose-responsive polymer vesicles templated by alpha-CD/PEG inclusion complex . Biomacromolecules, 2015, 16(4): 1372-1381.

[68] Chen W, Du J. Ultrasound and pH dually responsive polymer vesicles for anticancer drug delivery . Scientific Report, 2013, 3: 2162.

[69] Lee J S, Deng X, Han P, et al. Dual Stimuli-Responsive Poly(beta-amino ester) Nanoparticles for On Demand Burst Release . Macromolecular Bioscience, 2015, 15(9): 1314-1322.

[70] Nguyen D H, Lee J S, Bae J W, et al. , Targeted doxorubicin nanotherapy strongly suppressing growth of multidrug resistant tumor in mice . International Journal of Pharmaceutics, 2015, 495(1): 329-335.

[71] Xiong X Y, Tao L, Qin X, et al. Novel folated Pluronic/poly(lactic acid) nanoparticles for targeted delivery of paclitaxel . RSC Advances, 2016, 6(58): 52729-52738.

[72] Xiong X Y, Guo L, Gong Y C, et al. In vitro &in vivo targeting behaviors of biotinylated Pluronic F127/poly(lactic acid) nanoparticles through biotin-avidin interaction . European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 46(5): 537-544.

[73] Webster D M, Sundaram P, Byrne M E. Injectable nanomaterials for drug delivery: carriers, targeting moieties, and therapeutics . European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2013, 84(1): 1-20.

[74] Yu G, Yu W, Shao L, et al. Fabrication of a Targeted Drug Delivery System from a Pillar[5]arene-Based Supramolecular Diblock Copolymeric Amphiphile for Effective Cancer Therapy . Advanced Functional Materials, 2016, 26(48): 8999-9008.

[75] Alibolandi M, Alabdollah F, Sadeghi F, et al. Dextran-b-poly(lactide-co-glycolide) polymersome for oral delivery of insulin: In vitro and in vivo evaluation . Journal of Control Release, 2016, 227: 58-70.

[76] Yang J, Hou Y, Ji G, et al. Targeted delivery of the RGD-labeled biodegradable polymersomes loaded with the hydrophilic drug oxymatrine on cultured hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats . European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 52: 180-190.